

DIE ZYTODIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Reinhard Hochleitner

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. G. Heberer
und
AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. M. Eder

DIE ZYTODIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Hochleitner
aus
Nürnberg

München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Pichlmaier
Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Heberer
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1974

A. Einführung	1
B. Unterrichtsgegenstand	2
1.1. Unterrichtsgegenstand	2
1.2. Unterrichtsgegenstand	3
1.3. Unterrichtsgegenstand	4
1.4. Unterrichtsgegenstand	5
1.5. Unterrichtsgegenstand	6
1.6. Unterrichtsgegenstand	7
C. Methode und Material	8
2.1. Methode der Unterrichtsgegenstände	8
2.2. Unterrichtsgegenstände	9
2.2.1. Unterrichtsgegenstände	9
2.2.2. Unterrichtsgegenstände	10
2.2.3. Unterrichtsgegenstände	11
2.2.4. Unterrichtsgegenstände	12
2.2.5. Unterrichtsgegenstände	13
2.2.6. Unterrichtsgegenstände	14
2.2.7. Unterrichtsgegenstände	15
2.2.8. Unterrichtsgegenstände	16
2.2.9. Unterrichtsgegenstände	17
D. Ergebnisse	18
3.1. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	18
3.2. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	19
3.2.1. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	19
3.2.2. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	20
3.2.3. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	21
3.2.4. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	22
3.2.5. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	23
3.2.6. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	24
3.2.7. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	25
3.2.8. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	26
3.2.9. Ergebnisse der Unterrichtsgegenstände	27

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung	1
B. Schilddrüsendiagnostik	1
1.) Lokalbefund	2
2.) Klinische Funktionsprüfung	2
3.) Szintigramm	2
a.) Ursachen des heißen Knotens	3
b.) Ursachen des kalten Knotens	4
4.) Morphologische Diagnostik	5
C. Methodik und Material	7
I.) Technik der Schilddrüsenpunktion	7
II.) Zytologische Auswertung	8
1.) Zytodiagnostische Kriterien	8
a.) Schilddrüsenspezifische Elemente	8
b.) Schilddrüsenunspezifische Elemente	9
2.) Zytologische Beurteilung	9
3.) Pathologische zytologische Befunde	11
a.) Regressive Veränderungen in Kolloid-	
strumen	11
b.) Entzündungen	12
c.) Schilddrüsenüberfunktion	13
d.) Schilddrüsenmalignome	13
D. Ergebnisse	15
I.) Zytologische Diagnose benigner Erkrankungen	16
1.) Nichtspeichernde Areale	16
a.) Schilddrüsenzysten	18
b.) Entzündungskrankheiten	18
c.) Adenomatöse und knotige Kolloidstru-	
ma	19
2.) Vermehrt speichernde Areale	20
II.) Ursachen eines unklaren Befundes	21

III.) Zytologische Diagnose maligner Erkrankungen	23
1.) Altersverteilung kalter Knoten	23
2.) Treffsicherheit in der Zytodiagnostik	24
a.) Malignitätsverdächtiger Befund (Gruppe IV)	24
b.) Positiver Befund (Gruppe V)	25
c.) Falsch negative Ergebnisse	26
d.) Falsch positive Ergebnisse	26
3.) Zytologische Tumordifferenzierung	27
IV.) Komplikationen der Punktion	29
V.) Zusammenfassung der Ergebnisse	29
E. Diskussion der Ergebnisse	31
I.) Zytodiagnostik benigner Schilddrüsen- erkrankungen	31
1.) Zysten	31
2.) Thyreoiditis	32
3.) Schilddrüsenüberfunktion	34
II.) Zytodiagnostik maligner Schilddrüsen- erkrankungen	35
1.) Malignomrate kalter Knoten	35
2.) Altersverteilung des Schilddrüsen- carcinoms	37
3.) Treffsicherheit der Zytodiagnostik	38
4.) Schwierigkeiten in der Punktions- zytologie	40
5.) Zytologische Tumordifferenzierung	40
III.) Indikation zur Schilddrüsenfeinnadelpunktion	41
IV.) Zytologischer Nachweis von Schilddrüsen- carcinommetastasen durch die Punktion	42
V.) Nachteile der Feinnadelpunktion	43
VI.) Schlußfolgerungen	44
F. Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	47

A. Einleitung:

Funktionsstörungen der Schilddrüse lassen sich meist durch die klinische Symptomatik und blutchemische Untersuchungen erfassen. Dagegen erfordert die Diagnose von entzündlichen und malignen Schilddrüsenerkrankungen, die szintigraphisch einen sogenannten kalten Knoten verursachen, eine morphologische Abklärung. Neben der Entnahme eines histologisch zu untersuchenden Stanzzyinders und der Probeexcision besteht noch die Möglichkeit der Feinnadelpunktion, wobei das aspirierte Material zytologisch ausgewertet wird.

Ziel unserer Untersuchungen war:

- 1.) Die Überprüfung der Aussagekraft der Zytodiagnostik bei benignen Schilddrüsenerkrankungen.
- 2.) Die Möglichkeiten der Zytodiagnostik von malignen Entartungen der Schilddrüse und
- 3.) der Tumordifferenzierung festzustellen.
- 4.) Die Indikationen zur Schilddrüsenfeinnadelpunktion zu klären.

B.) Die Schilddrüsendiagnostik.

Anamnese, Inspektion und Palpation bilden noch heute die Grundlagen der klinischen Diagnostik. Die Quote der richtigen Diagnosen mit Hilfe dieser Methoden wird von Mertz (48) zwischen 65 % im Nichtendemiegebiet und 92 % im Endemiegebiet angegeben. Doch ist zusätzlich durch radiologische und klinisch - chemische Methoden die Beurteilung des Lokalbefundes und des Funktionszustandes möglich.

1.) Lokalbefund.

Unter dem Lokalbefund verstehen wir den Tastbefund und eventuell örtliche Komplikationen wie Trachealkompression und obere Einflußstauung. Die Beurteilung der Größe einer Struma ist daneben durch die Röntgenuntersuchung von Hals und Thorax und das Szintigramm möglich.

2.) Klinische Funktionsprüfung.

Die klinische Funktionsprüfung umfaßt Anamnese, Inspektion und Labortests.

Indirekte Parameter der Funktionsdiagnostik sind Messung des Grundumsatzes, des Serumcholesterins und der Achillessehnenreflexzeit (ASR). Weiterhin stehen noch humorale Methoden wie die Auswertung der Konzentration von Long-acting thyroid stimulator (LATS), Exophthalmus producing factor (EPF) und Thyreostimulating hormone (TSH) sowie die immunologische Bestimmung des Schilddrüsenantikörpertiters zur Verfügung.

Zu den direkten Parametern der Funktionsdiagnostik zählen das Plasma bound iodine (PBI), das den Schilddrüsenhormonspiegel im Blut wiedergibt, der Radiojodtest mit dem ^{131}J - Zweiphasenstudium, das Einblick in die Dynamik des endogenen Jodhaushaltes erlaubt, der Suppressionstest mit T_3 , die Stimulation mit TSH, und der ^{131}J - Trijodthyronintest (T_3 - Test), mit dem man die Transportkapazität spezifischer, thyroxinbindender Serumproteine erfaßt. (16, 48, 64, 65).

3.) Szintigramm.

Die Organdarstellung wird durch die Speicherung des radioaktiv markierten Indikators in der Schilddrüse möglich;

somit entsteht ein deutlicher Konzentrationsunterschied zum umgebenden Gewebe. Das Szintigramm gibt Auskunft über Größe, Lage und Form der Schilddrüse und vermittelt durch die Aktivitätsverteilung des verwendeten Tracers (^{131}J oder ^{99}Tc) einen guten Eindruck vom Funktionszustand der Thyreoidea. Darüberhinaus ist es möglich, speichernde Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms im Ganzkörperprofil nachzuweisen. Je nach Speichermuster spricht man von heißen, normalspeichernden oder kalten Knoten bzw. Arealen.

a.) Ursachen des heißen Knotens.

aa.) Dekompensiertes toxisches Adenom.

Hierbei handelt es sich um einen autonomen Knoten, der soviel Schilddrüsenhormon produziert, daß die hypophysäre TSH - Inkretion supprimiert wird und das restliche Schilddrüsengewebe ruhiggestellt wird, im Szintigramm also erst nach TSH - Gabe Radiojod speichert.

bb.) Kompensiertes toxisches Adenom.

Die TSH - Inkretion der Hypophyse wird von diesem autonomen Knoten nicht ganz unterdrückt; im Szintigramm findet sich neben einem heißen Knoten noch mäßig bis normal speicherndes Schilddrüsengewebe, das sich durch die Gabe von L - Trijodthyronin jedoch vollständig supprimieren läßt (Suppressionstest).

b.) Ursachen des kalten Knotens.

aa.) Zysten.

Dies ist eine häufige, jedoch weniger ernste Erkrankung. Läsionen hämorrhagischer Genese sind meist ihre Ursache. Bei der Punktion erhält man eine schokoladenbraune Flüssigkeit; es kommen auch kolloidhaltige Zysten und Kalkablagerungen vor. Die Zysten füllen sich oft nach einer Punktion wieder auf.

bb.) Thyreoiditis.

Immunologisch und in seltenen Fällen bakteriell ausgelöste Entzündungen wie die akute Thyreoiditis, die subakute oder chronische (de Quervain), die lymphomatöse (Hashimoto) oder die eisenharte Thyreoiditis (Riedel) sind hier der Grund.

cc.) Adenome.

Weder klinisch noch histologisch ergeben sich dabei Symptome oder Kriterien der Malignität. Am häufigsten handelt es sich hier um regressive Parenchymveränderungen bei schon lange bestehenden Knotenstrumen.

dd.) Carcinome.

Bei der Einteilung folgender maligner Entartungen benutzen wir die Einteilung des Gründungskomitees der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (40).

Carcinome differenziert: follikular
papillär
follikular - papillär
(Mischform)

medullar: trabekulär
parafollikular (C-Zellen)

anapiastisch: kleinzellig
spindelzellig
riesenzellig

Malignes Lymphom
Sarkom
Hämangioendotheliom
Malignes Teratom
Metastasen schilddrüsenfremder Tumoren

4.) Morphologische Diagnostik des kalten Knotens.

Eine morphologische Untersuchung des kalten Knotens ist unerlässlich, um eine maligne Entartung auszuschließen oder um einen Verdacht zu bestätigen. Ein malignes Geschehen als Ursache eines nichtspeichernden Bezirkes wird in der Literatur zwischen 4,6 % (39) und 58 % (5) angegeben.

Bereits im Jahre 1750 versuchte Lalouette (zitiert nach 67) die feinere Morphologie der Schilddrüse zu deuten. Aber erst Hürthle (zitiert nach 67) im Jahre 1894 und später Marine und Williams (46) erkannten die Beziehung zwischen Morphologie und Funktion der Schilddrüse. Nahelegend war daher die Forderung nach einer möglichst komplikationsfreien und schonenden Entnahme von Gewebsmaterial, das Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung erlaubt.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde manche Relation von pathologischer Physiologie und Morphologie gefunden; dennoch ist es auch heute noch schwierig, die Vielzahl der Funktionsstörungen einer endokrinen Drüse im Mikroskop zu erklären und zu differenzieren. 1938 stellte Silverman (66) eine Punktionskanüle vor, mit der er aus der Schilddrüse einen histologisch beurteilbaren Stanzzyylinder entnahm; die Silverman - Vils - Nadel wird seitdem in den USA angewandt (9, 26, 1). Diese Methode hat jedoch den Nachteil, daß ein verdächtiges Areal nur in einer Richtung durchbohrt werden kann, was die Treffsicherheit erheblich herabsetzt. Temka und Mitarbeiter wandten 1948 die Methode der Aspirationsbiopsie zur Zytodiagnostik an (72), deren sich im gleichen Jahr noch zwei Forschergruppen in Montevideo und Krakau bedienten. Weitere Veröffentlichungen folgten ab 1952 durch Söderström (70), die Galvan 1970 angab (20). Die Feinnadelpunktion kann einen großen Beitrag zur präoperativen Diagnostik liefern, da nicht jeder kalte Knoten, der im Endemiegebiet nach Galvan (20) bei 60 % aller Knotenstrumen zu erwarten ist, operiert werden kann.

C.) Methodik und Material

I.) Die Technik der Schilddrüsenpunktion.

Die Technik der Schilddrüsenpunktion unterscheidet sich kaum von der Punktion eines anderen palpablen, subcutanen Knotens. Die Einstichstelle wird mit einem jodfreien Desinfektionsmittel touchiert. Im allgemeinen bedarf es keiner Lokalanästhesie, da durch das Setzen einer Hautquaddel das Tasten eines palpablen Knotens erschwert wird. Nur bei Entzündungen der Schilddrüse verwendeten wir ein Lokalanästhetikum, da die Punktion hier meist sehr schmerzhaft ist. In Übereinstimmung mit dem szintigraphischen bzw. dem palpatorischen Befund wird die Einstichstelle mit der linken Hand fixiert und der entsprechende Bezirk mit dünnen Nadeln (0,7 mm Ø) unterschiedlicher Länge in verschiedenen Richtungen punktiert, wobei mit einer 20 ml - Spritze der nötige Sog erzeugt wird, um das Zellmaterial zu aspirieren. Sind mehrere Knoten vorhanden, werden diese in der gleichen Sitzung mitpunktiert. Nach dem Herausziehen der Nadel wird das Biopsiematerial auf einen Objektträger gespritzt und dann dünn ausgestrichen. Da die Schilddrüse ein sehr gut durchblutetes Organ darstellt, ist das Punktat meist sanguinolent. Die Ausstriche werden luftgetrocknet und nach der May - Grünwald - Giemsa (Pappenheim) Methode gefärbt. Beim Punktieren einer Zyste wird möglichst viel Material aspiriert, die erhaltene Flüssigkeit zentrifugiert und das Sediment nach Einbettung in Paraffin zytologisch untersucht.

II.) Zytologische Auswertung.

1.) Zytodiagnostische Kriterien.

Zur mikroskopischen Beurteilung der Abstrich - oder Punktionspräparate werden sowohl schilddrüsenspezifische wie schilddrüsenunspezifische Elemente herangezogen.

a.) Schilddrüsenspezifische Elemente.

Thyreozyten: unter Thyreozyten versteht man die Schilddrüsenepithelien, die in der Regel in pseudosynzytialen Verbänden zusammenliegen, da die Zellgrenzen nicht immer zu erkennen sind (68). Hierbei kann man zwischen inaktiven und aktiven Zellen unterscheiden. Der ruhende Thyreozyt hat im Ausstrich die Größe eines Lymphozyten und einen Kern mit grob strukturiertem Chromatin; Nucleoli sind kaum zu erkennen. Der aktive Thyreozyt hingegen hat einen etwas größeren, helleren, runden Kern mit 1 - 2 Nucleolen, unscharf begrenztes Zytoplasma und vereinzelt zarte Granula (14, 24). Hyperaktive Thyreozyten werden durch " paravakuoläre Granulationen " gekennzeichnet (70).

Onkozyten: diese Zelle (auch Hürthle oder Askanazy - Zelle genannt) ist von polygonaler Form, relativ groß, mit einem peripheren, dicht strukturierten Kern (24), der oft einen deutlichen, kleinen Nucleolus besitzt. Die Kern - Plasma - Relation verschiebt sich hier zugunsten des deutlich abgegrenzten, fein granulierten Zytoplasmas. Die Zellgrenzen sind klar zu erkennen; die Hürthle - Zellen sehen oft wie " freie Zellen " aus (20, 56, 69).

Kolloid: findet man Kolloid im Ausstrich, so kann man sicher sein, die Schilddrüse bei der Punktion getroffen zu haben. Es stellt eine homogene, rötlich bis graublau gefärbte Masse dar, die die Zellen umgibt und zuweilen den Untergrund des gesamten Ausstriches ausmacht (14, 24, 62).

b.) Schilddrüsenunspezifische Elemente.

Blut: da die Schilddrüse ein gut durchblutetes Organ ist, lassen sich Blutbeimengungen meist nicht vermeiden. Ebenso werden Zellen des lymphatischen Systems gefunden.

Zellen des RES: Makrophagen oder Phagozyten haben einen Durchmesser bis zu 40 μ ; das hell bis graublau gefärbte Zytoplasma kann von Vakuolen so durchsetzt sein, daß nur noch Reste in Form von fadenförmigen Septen vorhanden sein können. Man nennt sie deshalb auch "foamy cells" (56, 69). Daneben existieren andere Makrophagen, deren innere Struktur durch Einlagerung von Abnutzungspigment und eingedicktem Kolloid kaum mehr erkennbar ist. Die Kerne dieser Phagozyten sind unregelmäßig und meist exzentrisch gelagert, die Struktur grob, dicht bis pyknotisch (14). Diese Zellen kommen sehr zahlreich in großen Follikeln oder in Zysten vor.

2.) Zytologische Beurteilung.

Die zytologische Beurteilung der Dignität erfolgte in fünf Gruppen, in Anlehnung an das schon von Papanicolaou in der Vaginalzytologie angewandte Schema.

Gruppe I: unauffälliges Zellbild; das mikroskopische Bild eines normalen Schilddrüsenpunktates setzt sich aus Erythrozyten, gleichförmigen Zellen aus Follikel-epithel und geringen Mengen von kolloid zusammen. Die Zellkerne sind isomorph und haben ein relativ dichtes Chromatingerüst. Der Befund ist unverdächtig oder tumornegativ.

Gruppe II: gutartige Zellanomalien; sie sind durch regressive und degenerative Veränderungen bedingt, wie sie in knotigen Kolloidstrumen, Entzündungen und Adenomen vorkommen können. Der Befund ist unverdächtig.

Gruppe III: einzelne auffallende Zellveränderungen mit Variationen der Kerngrößen und Anfärbung; zum Teil mit akzentuierten Nucleolen, die weder sicher als benigne, noch eindeutig als maligne bezeichnet werden können. Eine Kontrolle ist unbedingt erforderlich.

Gruppe IV: malignitätsverdächtige Zellen. Zytologische Kriterien sind verstärkte Hyperchromasie der Kerne, deutliche Anisokaryose mit manchmal vergrößerten Nucleolen. Die Sicherheitsgrenze ist noch nicht erreicht, der Befund tumorverdächtig oder positiv. Histologische Abklärung wird angeraten.

Gruppe V: " maligne " Zellen; im Mikroskop findet man vergrößerte, polymorphe, hyperchromatische Epithelien mit zugunsten der Kerne verschobener Kern + Plasma - Relation. Anisokaryose, Chromatinlücken und eine Variation der Anfärbbarkeitsintensität fallen auf. Metastasen anderer Tumoren in der Schilddrüse kann man am Auftreten eines ortsfremden Zelltypes erkennen. Der Befund ist positiv, die Sicherheitsgrenze erreicht; d.h. die zytologische Gruppe V ist analog einem histologischen Befund die Grundlage für weitere therapeutische Konsequenzen.

Folgende Tabelle I gibt eine Übersicht über die Gruppeneinteilung in der Schilddrüsenzytologie.

Tabelle I:

Gruppeneinteilung in der Schilddrüsencytologie

negativ	Gruppe I	völlig normale, unauffällige Zellen.
	Gruppe II	von der Norm abweichendes Zellbild, z.B. Beimengung von Entzündungszellen, Makrophagen oder degenerative Zellveränderungen.
unklar	Gruppe III	Zellanomalien: Variationen der Kerngröße bei einzelnen Zellen.
positiv	Gruppe IV	mehrfach Zelltypen, Malignitätsverdacht.
	Gruppe V	die Zelltypen sind so ausgeprägt, daß die Malignitätsdiagnose aus dem Zellbild die Sicherheitsgrenze erreicht.

3.) Pathologische zytologische Befunde.

a.) Regressive Veränderungen in Kolloidstrumen.

Zysten: in Kolloidstrumen laufen häufig regressive Prozesse wie Verkalkungen, Blutungen und Nekrosen. Neben einer Hyalinisierung in kolloidalen Strumen bilden sich oft Zysten, bei deren punktion man große Mengen seröser oder hämorrhagischer, schokoladenbrauner Flüssigkeit aspiriert. In diesen Ausstrichpräparaten überwiegen Hämosiderin speichernde Makrophagen. Zelltrümmerphagozytose wird selten in solchen Fällen gesehen (24, 62, 71). Selten kommen Thyreozyten vor, sie sind jedoch sehr klein (14).

Benigne Adenome und degenerative Veränderungen: Adenome zeigen eine mäßige Anisokaryose; die Epithelien liegen in Follikeln zusammen. Oft werden Hürthle - Zellen und großkernige Makrophagen gefunden, deren Interpretation sehr schwierig ist. So kann eine homogene Population von Hürthle - Zellen sowohl ein eosinophiles Zell - Adenom als auch einen malignen Hürthle - Zell - Tumor bedeuten. Ähnliches kann auch über das Vorkommen vieler Phagozyten gesagt werden, die entweder einem neoplastischen Zystadenom oder aber einer einfachen Zyste entstammen können (69).

b.) Entzündungen.

Akute Thyreoiditis: Die akute Thyreoiditis fällt durch neutrophile Leukozyten, gewebsgebundene und freie Phagozyten (69), nekrotische Thyreozyten und rasch zerfallende Granulozyten auf (62). Oft kann man auch Mikroorganismen sehen (24).

Subakute Thyreoiditis: Zusätzlich zu den vorgenannten Merkmalen zeigt die subakute Thyreoiditis noch Lymphozyten. Sie wird durch Fremdkörperriesenzellen und durch Anhäufung von Epitheloidzellen charakterisiert (24, 69).

Chronische Thyreoiditis: Bei dieser Erkrankung treten Lymphozyten und Plasmazellen unterschiedlicher Größe auf. Mit der Duration der Entzündung (oder eventuell mit zunehmendem Alter des Patienten) erhöht sich die relative Zahl der Plasmazellen, wohingegen die relative Anzahl der Stammzellen absinkt (56).

Hashimoto Thyreoiditis: Diese Krankheit zeichnet sich durch eine Vielzahl von verschiedenen Entwicklungsfor-

men der Plasma - und Retikulumzellen, dann durch etliche Endothel-, Sinus- und Stammzellen aus. Lymphozyten beherrschen das Bild (69).

c.) Schilddrüsenüberfunktion.

Das zytologische Bild der Hyperthyreose ist charakteristisch für die unbehandelte Krankheit ohne Struma. Ausstriche von Hyperthyreosen zeigen zunächst ein Überwiegen von aktiven Thyreozyten mit deutlicher Anisokaryose und wegen der Hyperaktivität aufgelockertem, wabigem Chromatin (67, 73). Das Zytoplasma ist feingekörnt und basophil (14); es besitzt oft Vakuolen mit " paravakuolären Granulationen " (68, 69, 70). Bei toxischen Adenomen und mit Thyreostatika behandelten Schilddrüsen zeigt sich ein buntes Bild, das sich von der euthyreoten Knotenstrume nicht unterscheidet.

d.) Schilddrüsenmalignome.

Undifferenzierter Typ: Undifferenzierte Carcinome wie das polymorphzellige und das kleinzellige anaplastische sind leichter zu erkennen als die gut differenzierten. Zytologische Kriterien sind vergrößerte, polymorphe, hyperchromatische Epithelien mit zugunsten der Kerne verschobener Kern - Plasma - Relation. Eine meist deutliche Anisonukleose und Chromatinlücken - die Anfärbbarkeit variiert - sind ebenso wie große, atypisch geformte und dunkelgefärbte Nukleolen und zahlreiche Mitosen Zeichen der Malignität. Indirekte zytologische Parameter sind Zellreichtum, sowie sich überlappende Zellen, das sogenannte " nuclear crowding " und zusammenhängende, solide Zellkomplexe (14, 39, 62, 68). Das kleinzellige ana-

plastische Thyreoidcarcinom ist schwer von den kleinzelligen anaplastischen Tumoren anderer Organe zu unterscheiden. Auch hier sind die Nukleolen ganz klein, die Zahl der Mitosen groß.

Differenzierter Typ: Sowohl beim papillären wie beim follikulären Carcinom ist es nicht einfach, es von einem gutartigen Adenom zytologisch abzugrenzen. Dennoch gibt es auch hier zytologische Merkmale. Die Anisonukleose ist geringfügig, die Hyperchromasie vor allem bei den größeren Zellen weniger ausgeprägt. Die Chromatinstruktur ist auch hier netzförmig, aber weicher und zarter gezeichnet. Große Nukleolen fehlen fast immer. Bei den gut differenzierten Carcinomen der Schilddrüse gibt es kaum Mitosen, auch ist die Kern - Plasma - Relation nur mäßig verändert (44).

Etwa ein Drittel der 511 punktierten Patienten wurde anschließend an die Punktion operiert. In diesen Fällen haben wir die zytologische Diagnose mit der histologischen verglichen. Alle Untersuchungen, zytologische sowie histologische, wurden am Pathologischen Institut der Universität München (Dir. Prof. Dr. M. Eder) vorgenommen. Katamnestisch haben wir Patienten, deren Punktion mehr als drei Monate zurücklag und die nicht operiert wurden, nach ihrem derzeitigen Befinden befragt, bzw. uns direkt mit dem jeweiligen Hausarzt in Verbindung gesetzt, um eine eventuell falsch negative zytologische Diagnose nicht zu übersehen.

D.) Ergebnisse.

An der Chirurgischen Klinik der Universität München wurden vom Oktober 1969 an bis einschließlich September 1972 591 Schilddrüsenpunktionen an 511 Patienten ¹⁾ durchgeführt. Bei 38 Kranken wurden zwei oder mehr Knoten punktiert. Indikation war in 427 Fällen (83,5 %) ein szintigraphisch kalter Knoten. In 22 Fällen (4,4 %) punktierten wir einen heißen Knoten, in 38 Fällen war ein normalspeichernder, rasch wachsender Knoten Grund der Biopsie (7,4 %). Bei 24 Patienten (4,7 %) war ebenfalls ein sich rasch vergrößernder Knoten Ursache der Punktion, jedoch lag hier kein Szintigramm vor.

Tabelle II: Szintigraphische Befunde der 511 punktierten Patienten ¹⁾.

Punktierte Patienten	511	(100 %)
davon kalte Knoten ²⁾	427	(83,5 %)
solitäre heiße Knoten	22	(4,4 %)
normalspeichernde Knoten	38	(7,4 %)
kein Szintigramm	24	(4,7 %)

ad 1) Mitausgewertet wurden 78 Schilddrüsenpunktionen von Patienten der Städtischen Krankenanstalten Passau und 28 an den Krankenanstalten des III. Ordens, München Nymphenburg durchgeführte Punktionen.

ad 2) Bei 7 Patienten wurde sowohl ein kalter als auch ein heißer Knoten punktiert.

I.) Zytologische Diagnose benigner Erkrankungen.

1.) Nichtspeichernde Areale.

Die zytologische Diagnose ergab bei 358 Patienten mit kalten Knoten benigne Veränderungen entsprechend den Gruppen I und II (84 %); hiervon wurden 84 Schilddrüsen operiert und histologisch untersucht. Bei 15 Patienten (3,4 %) war die zytologische Diagnose unklar (Gruppe III). Ein positiver Befund wurde in 42 Fällen (9,4 %) erhoben (Gruppe IV und V). Zwölfmal erwies sich das Punktat als für eine zytologische Auswertung nicht ausreichend (3,2 %)

Von den 358 Patienten der Gruppen I und II handelte es sich in 104 Fällen um Schilddrüsenzysten, in 21 Fällen um eine Entzündung; die Ausstriche von 208 Patienten zeigten völlig normale Zellbilder mit geringen Kolloidniederschlägen, oder mit Anomalien degenerativer und regressiver Veränderungen. Die restlichen 25 Punktionspräparate wurden als adenomatöse Veränderungen beurteilt. Beim Vergleich mit den histologischen Befunden wurde als falsch negatives Ergebnis ein Hürthle - Zell - Carcinom zytologisch nicht erkannt, desgleichen auch eine minimale Infiltration eines follikulären Carcinoms, das histologisch erst nach Serienschnitten gefunden werden konnte.

Die zytologischen im Vergleich mit den histologischen Befunde der Patienten mit gutartigen kalten Knoten gibt die Tabelle III wieder.

Tabelle III: Der benigne zytologische Befund im Vergleich mit dem histologischen.

Benigne Veränderungen der Gruppen I - II	Zytologie		operiert n	Zytol. = Histol.		Zytol. ≠ Histol.
	kalte Knoten					
Zystische Degeneration	104	13		13		-
Entzündungen	21	5		3		2 1)
Degen. & regress. Veränd.	208	62		55		7 2)
Adenomatöse Veränderungen	25	13		13		-
Benigne Veränderungen der Gruppe III						

Entzündungen	2	2		2		-
Degen. & regress. Veränd.	5	4		2		2 3)
Adenomatöse Veränderungen	8	6		6		-

- ad 1) eine Riedel - Struma und eine abklingende Thyreoiditis wurde zytologisch nicht erkannt.
 ad 2) es handelt sich um 5 zytol. nicht erkannte Adenome und um 2 falsch negative Resultate.
 ad 3) jeweils ein kaltes Adenom und ein papilläres Carcinom wurde zytologisch nicht erkannt.

a.) Schilddrüsenzysten.

Bei 104 kalten Knoten konnte durch die Punktion allein die Diagnose Strumazyste gestellt werden (24,3 %) und die Ursache des kalten Knotens im Szintigramm erkannt werden. Es wurden bis zu 100 ml gelber, rötlicher oder schokoladenbrauner Flüssigkeit aspiriert. Es gelang somit eine zumindest vorübergehende Beseitigung des Knotens, der sich meist innerhalb einiger Tage wieder auffüllte. In unserem Patientengut fiel eine relativ hohe Quote zystischer Degeneration besonders bei jugendlichen Strumen auf, die im dritten Dezennium 39 % betrug (s.a. Abbildung I und II).

b.) Entzündungskrankheiten der Schilddrüse.

Von 21 punktierten Patienten hat sich das klinische Krankheitsbild Thyreoiditis zytologisch 19 mal bestätigt; fünfmal ergab die histologische Untersuchung einen übereinstimmenden Befund. Eine histologisch diagnostizierte Riedel - Struma und eine klinisch abklingende Thyreoiditis chronica konnte zytologisch nicht erkannt werden. Zweimal war eine Entzündung Ursache eines unklaren zytologischen Befundes (Gruppe III). Tabelle IV gibt die genaue Differenzierung wieder.

Tabelle IV: Entzündungskrankheiten der Schilddrüse.

Art der Entzündung	n (zytolog. Diagnose)	n (histolog. Diagnose)
Akute Entzündung	3	-
Subakute (De Quervain)	7	3
Chronische Thyreoiditis ¹⁾	8	1
Riedels Struma ²⁾	1	1
Hashimoto Thyreoiditis	1	1
Unspezifische Entzündung ³⁾	1	1

- ad 1) Eine klinisch chronische Thyreoiditis im Abklingen konnte zytologisch nicht erkannt werden.
- ad 2) Die Riedel'sche Struma wurde zytologisch nicht erkannt.
- ad 3) sekundäre Entzündung bei regressiven Veränderungen und Nekrosen.

c.) Adenomatöse und knotige Kolloidstruma.

Fast regelmäßig entwickeln sich mit zunehmender Größe der Knoten regressive Veränderungen in den Knotenstrumen. Dies war auch die zytologische Diagnose bei 25 adenomatösen Hyperplasien und 208 knotigen Kolloidstrumen; die histologische Diagnose lautete 55 mal auf knotige Kolloidstruma und 18 mal auf Adenom, das jedoch in fünf Fällen zytologisch nicht als solches erkannt wurde. Anlaß zu einem unklaren zytologischen Befund gaben die regressiven und proliferativen Veränderungen in einem Adenom in acht Fällen; einmal war ein histologisch nachgewiesenes Carcinom Ursache der Einstufung in die Gruppe III (dieser Fall wird als falsch negativ gewertet).

2.) Vermeehrt_speichernde_Areale (Schilddrüsenüberfunktion).

Autonome Adenome lassen sich als sogenannte heiße Knoten im Szintigramm nachweisen. In unserem Patientengut befanden sich 29 heiße Knoten, wovon sieben mit einem gleichzeitigen kalten Knoten vorkamen. Bis auf einen unklaren Befund - histologisch fanden sich regressive und proliferative Veränderungen - handelte es sich nur um unverdächtige Zellbilder, manchmal mit Riesenzellen. In 13 Fällen wurde ein toxisches Adenom auch zytologisch erkannt; bei fünf der operierten zwölf Schilddrüsen wurde im histologischen Präparat ein toxisches Adenom diagnostiziert.

Aus unserem gesamten Patientengut litten 36 an einer klinischen Hyperthyreose, von denen 22 mit einem Thyreostatikum behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Biopsie wieder euthyreot waren. In drei Fällen führte vermutlich das Thyreostatikum zu einer unklaren zytologischen Bewertung. Nur fünfmal konnte die Hyperthyreose auch zytologisch erkannt werden, aufgrund des Zellreichtums mit deutlicher Anisokaryose und des wegen der Hyperaktivität aufgelockerten Chromatingerüstes. Erwähnenswert bleibt noch eine Patientin mit klinischer Hyperthyreose, bei der zusätzlich ein Speicherdefekt einem zytologisch und histologisch nachgewiesenen Carcinom entsprach.

Ein palpabler, rasch wachsender Knoten ohne Speicherdiffrenz zum umgebenden Gewebe war in 38 Fällen die Indikation zur Punktion, dessen zytologisch nachgewiesene Benignität an 15 operierten Schilddrüsen bestätigt wurde. Zweimal handelte es sich um einen Befund der Gruppe III. Kein

Szintigramm wurde in 24 Fällen geschrieben, da die betreffenden Kranken entweder mit einem Schilddrüsenhormon oder mit jodhaltigen Medikamenten behandelt wurden. Anlaß zur Punktion war wiederum ein sich rasch vergrößernder Knoten, der nur in einem Fall einen unklaren Befund erbrachte. Das tumornegative Ergebnis konnte auch histologisch 10 mal nachgeprüft werden.

II.) Ursachen eines zytologisch unklaren Befundes (Gruppe III).

Ein unklarer Befund wurde bei 19 Patienten erhoben. Die Tabelle V gibt den zytologischen Befund im Vergleich zur Klinik und Histologie wieder. Die regressiven und proliferativen Veränderungen in einem Adenom gaben in der Mehrzahl Anlaß zu diesem Befund. Ebensolche Veränderungen können jedoch auch durch eine mit dem Thyreostatikum Favistan behandelte Hyperthyreose verursacht werden (61). Eine Thyreoiditis kann ebenfalls zu einer unklaren Beurteilung führen. Das falsch negative Ergebnis eines malignen Tumors wurde schon vorher erwähnt (s.S. 19).

Tabelle V: Überblick über klinische und histologische Befunde der Patienten mit unklarem zytologischem Ergebnis (Gruppe III).

n	Klinik	szintigraphischer Befund				davon operiert	Histologie
		kalt	heiß	normal	fehlt		
11	palpabler Knoten	10	-	-	1	8	regress. & prolif. Veränderungen in einem Adenom
1	palpabler Knoten	1	-	-	-	-	papilläres CA
3	Thyreoiditis	2	-	1	-	2	Thyreoiditis
1	tox. Adenom	-	1	-	-	1	regress. & prolif. Veränderungen
3	Favistanbehandelte Hyperthyreosen	2	-	1	-	2	regressive Veränderungen

III.) Maligne Erkrankungen der Schilddrüse.

1.) Altersverteilung kalter Knoten.

Die Altersverteilung der Patienten mit kalten Knoten ließ in unserem Patientengut ein Maximum im siebten Dezennium erkennen.

Die Malignomrate steigt im höheren Lebensalter sprunghaft an; es wurden im neunten Dezennium sogar 45,5 % maligne Tumoren gefunden. Wie die Abbildungen I und II zeigen, war in unserem Untersuchungsmaterial die maligne Struma bis zum 50. Lebensjahr selten, nahm mit steigendem Alter jedoch deutlich zu. Insgesamt erwiesen sich von 427 kalten Knoten 40 als maligne (9,4 %).

Abbildung I:

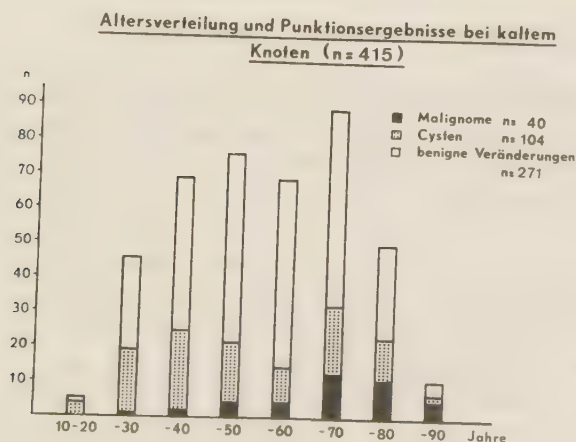
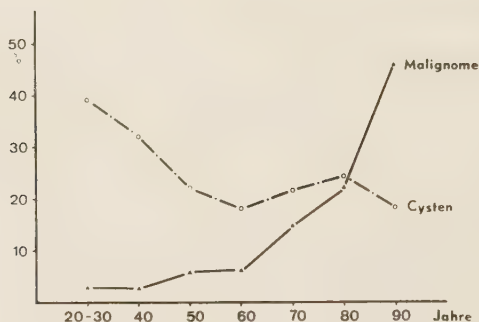


Abbildung II: Altersverteilung von Zysten und Malignomen.



2.) Die Treffsicherheit in der Zytodiagnostik.

a.) Malignitätsverdächtiger Befund (Gruppe IV).

Bei 13 Punktaten wurde der Verdacht auf Malignität ausgesprochen. Hiervon operierten wir 9 Patienten und untersuchten die Schilddrüsen histologisch; in 5 Fällen hat sich der Verdacht bestätigt. Vier Patienten wurden nicht mehr operiert, da bereits Metastasen in der Lunge (bei zwei Patienten) oder im Knochen (bei zwei Patienten) vorhanden waren und da die Kranken wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes für eine Operation nicht mehr in Frage kamen. Histologisch fand man zweimal ein follikuläres und je einmal ein undifferenziertes, polymorphzelliges Carcinom, ein metasasierendes Schilddrüsensarkom und ein onkozytäres Carcinom.

b.) Positiver Befund (Gruppe V).

Mit Sicherheit als maligne wurden die Punktate von 29 Patienten bezeichnet; dieses Resultat traf in 28 Fällen zu. Wir operierten 21 Kranke; fünf der Erkrankten konnten infolge multipler Metastasen in den Lungen (dreimal), im Mediastinum (einmal) oder im Schädel und in der Wirbelsäule (einmal) wegen des damit verbundenen Allgemeinzustandes nicht mehr operiert werden. Drei Patienten hatten Schilddrüsenmetastasen bei bekanntem Primärtumor (zwei Bronchialcarcinome und ein histologisch gesichertes Seminom). In einem Fall konnte die histologische Untersuchung des Resektionspräparates die zytologische Diagnose nicht bestätigen; dieser Patient steht unter dauernder klinischer Kontrolle. Tabelle IX im Kapitel " Zytologische Tumordifferenzierung " gibt Auskunft über zytologischen und histologischen Befund.

Tabelle VI: Vergleich zwischen zytologischen und histologischen Ergebnissen an 511 Patienten.

Cytologischer Befund		Histologischer Befund		
Anzahl der Patienten	Zellgruppen	Anzahl der Patienten	benigne	maligne
450	I - II	130	128	2
19	III	13	12	1
13	IV	9	4	5
29	V	21	1	20
511		173	135	28

* 4 Patienten wurden infolge multipler Metastasen nicht operiert

** 5 Patienten wurden infolge multipler Metastasen nicht operiert.

3 Patienten hatten Schilddrüsenmetastasen bei bekanntem Primärtumor und wurden deshalb nicht operiert.

c.) Falsch negative Ergebnisse.

Wie vorstehende Tabelle VI zeigt, wurden von 40 histologisch oder klinisch bestätigten malignen Schilddrüsen 37 als bösartig erkannt; Ursache der drei falsch negativen Resultate war zweimal ein hochdifferenziertes Carcinom - eines konnte erst nach Serienschnitten diagnostiziert werden - und einmal ein Hürthle - Zell - Tumor.

Tabelle VII: Falsch negative Ergebnisse (n = 3).

Zytolog. Gruppe	Zytologische Diagnose	Histolog. Diagnose
II	Struma adenomatosa	Onkozytäres CA
II	Degenerierte Zell- veränderungen	Follikuläres CA ¹⁾
III	Regressive Veränderungen und Zellatypien	Papilläres CA

ad 1) Im Operationspräparat konnte erst nach Serienschnitten eine minimale Infiltration in das Schilddrüsengewebe gefunden werden.

d.) Falsch positive Ergebnisse.

Von 173 operierten Schilddrüsen wurden 165 hinsichtlich der Malignität richtig diagnostiziert (96 %). Die Quote der falsch positiven Befunde betrug 2,9 %. Vier histologisch nachgewiesene benigne Strumen wurden zytologisch als tumorverdächtig (Gruppe IV) und eine histologisch gut-

artige Kolloidstruma unter die tumorpositive Gruppe V eingeordnet. Ursachen der Fehldiagnosen waren einmal ein proliferatives, follikulär und onkozytär umgewandeltes Adenom, dreimal proliferative Veränderungen und einmal eine knotige Kolloidstruma.

Tabelle VIII: Falsch positive Ergebnisse (n = 5).

n	Zytolog. Gruppe	Zytologische Diagnose	Histolog. Diagnose
1	IV	Hürthle-Zell-Tumor	prolif. follik. onkozyt. umgewan- deltes Adenom
3	IV	Verdächtige Zell- atypien	Knot. Kolloidstru- ma und prolifera- tive Veränderungen
1	V	Polymorphzell. CA	Knotige Kolloid- struma

3.) Zytologische Tumordifferenzierung.

Die zytologische Tumordifferenzierung war bei 17 von 29 Patienten mit Zellgruppe V im Punktat richtig und mit dem histologischen Befund übereinstimmend (Tabelle IX). Ein Seminom wurde operiert; das zytologische Bild entsprach der histologischen Beurteilung des resezierten Hodens. Ein punktiertes Bronchialcarcinom bewies das Vorliegen einer Schilddrüsenmetastase. Eine Zusammenstellung des genauen Differenzierungsgrades der Malignome gibt die Tabelle IX.

Tabelle IX: Die Differenzierung der Carcinome der Gruppe V.

n	Zytologie	n operiert	Zytolog. richtig	Tumordiagnose falsch
Differenzierte CA				
2	Follikuläre CA	2	2	-
2	Plattenepithel CA - Metastasen	2	2	-
3	Papilläre CA	3	3	-
Undifferenzierte CA				
18	Polymorphzell. CA	12 ¹⁾	10	2 ²⁾
2	Kleinzell. CA	2 ³⁾	2	-
2	Sarkome	2	-	2
29		23	19	4

ad 1) Davon eine Metastase eines histologisch nachgewiesenen Seminoms.

ad 2) Davon ein falsch positives Ergebnis.

ad 3) Metastasen eines zytologisch gesicherten Bronchialcarcinoms in einem Fall.

Unter den nicht typenspezifisch erkannten Tumoren befanden sich zwei Sarkome, die einmal zytologisch als Schilddrüsen-
carcinom und einmal als anaplastisches, kleinzelliges
Carcinom diagnostiziert wurden. Ein zytologisch mäßig
differenziertes Carcinom erwies sich histologisch als
ein anaplastisches, polymorphzelliges Carcinom. Bis auf
zwei Lungen -, zwei Plattenepithelcarcinommetastasen und
die Seminometastase handelte es sich in allen übrigen
Fällen um eine primäre Entartung der Schilddrüse.

IV.) Komplikationen der Feinnadelpunktion.

- 1.) Eine Infektion der Einstichstelle trat bei keinem Patienten auf.
- 2.) Eine Vergrößerung des Knotens nach der Punktion durch ein Hämatom trat in einigen Fällen auf, die sich jedoch in ein paar Tagen von selbst zurückbildete. Punktierte Zysten liefen meist in kurzer Zeit wieder nach.
- 3.) Nachblutungen wurden nicht beobachtet.

V.) Zusammenfassung der Ergebnisse.

1.) Zytodiagnostik benigner Erkrankungen.

Von 427 kalten Knoten erwiesen sich 104 als Schilddrüsenzysten; die Diagnose konnte allein durch die Punktion gestellt werden. Von 21 punktierten Schilddrüsen hat sich das Krankheitsbild Thyreoiditis 19 mal zytologisch bestätigt; 25 adenomatöse Hyperplasien und 208 knotige Kolloidstrumen wurden zytologisch erkannt.

Bei szintigraphisch gesicherten toxischen Adenomen konnte nur in 45 % eine zytologische Bestätigung erreicht werden. Charakteristische Veränderungen im Zellbild einer klinischen Schilddrüsenüberfunktion ergaben sich in 5 von 36 Hyperthyreosefällen.

2.) Zytodiagnostik maligner Schilddrüsenerkrankungen.

37 der 40 malignen Tumoren wurden zytologisch diagnostiziert. In drei Fällen war das Ergebnis falsch negativ (7,5 %) und fünfmal falsch positiv. Bei der Gruppe IV war bei fünf von neun Fällen der Verdacht auf Malignität begründet; bei Gruppe V hat sich die Malignität in 95 % der operierten Schilddrüsen bestätigt. Darüberhinaus erwies sich die weitere Tumordifferenzierung bei 19 der 23 histologisch überprüften Drüsen als richtig. Von sieben differenzierten Malignomen konnten alle typenspezifisch erkannt werden, von 16 undifferenzierten 12. Die Zytodiagnostik ist durchaus imstande, einen detaillierten Befund zu erheben. In unserem Material war eine typenspezifische Diagnose der Sarkome nicht möglich.

E.) Diskussion der Ergebnisse.

routinemäßig wird die Feinnadelpunktion nur selten in der Klinik angewandt, da Methodik und diagnostische Schlussfolgerungen immer noch in Frage gestellt werden. Ziel unserer Untersuchungen war, folgendes herauszufinden:

- I.) Aussagekraft der Zytodiagnostik bei benignen Erkrankungen der Schilddrüse.
- II.) Treffsicherheit der Zytodiagnose bei Malignomen.
- III.) Möglichkeiten der Tumordifferenzierung
- IV.) Bedeutung der Zytodiagnostik für die Operationsindikation beim kalten Knoten.

I.) Zytodiagnostik bei benignen Schilddrüsenerkrankungen.

1.) Zysten.

Zysten konnten in 104 Fällen (24,3 %) allein durch die Punktion als Ursache eines kalten Knotens erkannt werden. In der Literatur bestätigen diese Aussage Einhorn (13), Galvan (20), Ilinskaja (34), Kirstaedter (39), Schleusener (62) und Söderström (69). Die aspirierte Flüssigkeit ist jedoch unbedingt zu zentrifugieren und das Sediment auf maligne Zellen hin zu untersuchen, da eine zystische Veränderung eine maligne Entartung nicht ausschließt. In unserem Patientengut fand sich eine Zyste mit Zellen eines papillären Carcinoms. Auch Einhorn (13) berichtet über zwei maligne von 61 Zysten. Vor allem bei jugendlichen Patienten fand sich eine zystische Degeneration der Schilddrüse und zwar bis zu 39 % im 3. Dezennium.

2.) Thyreoiditis.

Eine Thyreoiditis wird meist aufgrund der klinischen Symptomatik und durch die interne Labordiagnostik erkannt. Jedoch ist für die Spezifizierung der Schilddrüsenentzündungen die Feinnadelpunktion besonders geeignet. So wurden in unserem Patientengut 19 von 21 Thyreoiditiden zytologisch diagnostiziert und richtig differenziert. Tabelle X veranschaulicht unsere Ergebnisse im Vergleich mit den Resultaten anderer Autoren (s.S. 33); bei allen liegt die Quote der richtig erkannten und spezifizierten Entzündungen über 80 % (13. 20, 39. 62, 67). Es ist somit gut möglich, eine klinische Diagnose morphologisch zu ergänzen. Am meisten haben sich wohl Persson (56, 57) und Söderström (69, 70) mit der Thyreoiditis beschäftigt; ersterer beschreibt die Zellbilder der akuten, subakuten und Hashimotothyreoiditis sehr genau, nur die Riedel - Struma sei punktionszytologisch nur sehr schwer erfaßbar, da Zellmaterial aus dem infiltrativ wachsenden Bindegewebe nicht aspiriert werden kann. Auch in unserem Material war das Ergebnis bei einer Riedel - Struma negativ; ebenso ist es Schleusener (62) nicht gelungen bei diesem Krankheitsbild zytologische Erfahrungen zu sammeln. Zuverlässig kann durch den zytologischen Befund akute, subakute, chronische und Hashimoto - Thyreoiditis gesichert, eine Operation vermieden und eine gezielte Therapie begonnen werden. In der Literatur wird auch auf die Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung und der Therapiebeurteilung durch wiederholte Punktionen hingewiesen (62).

Tabelle X: Die Zytodiagnostik der Entzündungen im Vergleich mit anderen Autoren.

Autor	n	davon Entzündungen zytologisch erkannt				histologisch oder klinisch bestätigt
		akut	subakut	chronisch	Hashimoto unspez.	
Einhorn (13)	20	-	16	-	4	-
						100 %
Schleusener (62)	5	2	-	-	3	-
						100 %
Kirstaedter (39)	40	nicht aufgeschlüsselt				
Galvan (20)	12	-	4	-	6	-
						83 %
Skrabalo (67)	14	3	-	11	-	-
						81 %
Eigene Ergebnisse	21 ¹⁾	3	7	8	1	1
						91 %

ad 1) darunter auch eine zytologisch nicht erkannte Riedel - Struma.

3.) Schilddrüsenüberfunktion.

An einer Hyperthyreose litten 36 Patienten; hiervon wurden 22 mit dem Thyreostatikum Thiamazol (Favistan ^R) behandelt, die betreffenden Kranken waren aber zum Zeitpunkt der Punktion wieder euthyreot. Von den unbehandelten Hyperthyreosen konnten 5 zytologisch erkannt werden. Drei Punktate wurden der zytologisch unklaren Gruppe III zugeordnet; Ursache hierfür war vermutlich das Thyreostatikum. Schauer beschreibt thiamazolbedingte, pseudocarcinomatöse Zellvariationen wie zum Beispiel multifokale, mikrofollikuläre oder trabekuläre adenomartige Epithelproliferationen mit zum Teil hyperchromatischen Zellkernen; auch finden sich in unmittelbarer Reihenfolge Zellen mit sehr dunklem Zytoplasma und stark hyperchromatischem Kern neben solchen mit hellem Zytoplasma und bläschenförmigen Kernen (61). Somit ist in der Beurteilung thyreostatisch behandelter Schilddrüsen sowohl in der Funktionszytologie als auch in der Histologie größte Vorsicht geboten; zumal das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen nach thyreostatischer Behandlung in der Literatur erwähnt wird (29, 49, 54). Söderström (70) beschrieb die Zellbilder bei Hyperthyreosen sehr genau, gestand aber später (69) zu, daß der praktische Wert der Zytodiagnostik in diesem Fall beschränkt sei. Neben Myren und Sivertsen (51) verwiesen auch Schmidt (63) und Persson (57) auf die Schwierigkeit der zytologischen Diagnose der Überfunktion, da die morphologischen Indizien besonders in klinisch zweifelhaften Fällen wenig spezifisch seien. Interessant ist ein Artikel Skrabalo's, in dessen Krankengut von 58 unbehandelten Hyperthyreosen 72 %, von 64 behandelten Überfunktionen jedoch nur 43 % zytologisch erkannt wurden. Insgesamt ist aber der morphologische Befund bei Hyperthyreosen von untergeordneter Bedeutung, da blutchemische Untersuchungen eine eindeutige Beurteilung des Funktionszustandes erlauben.

II.) Zytodiagnostik maligner Schilddrüsenerkrankungen.

1.) Die Malignomrate kalter Knoten.

Die Malignomrate betrug bei 427 punktierten kalten Knoten 9,4 %. Dieser Wert liegt innerhalb der in der Literatur erwähnten Prozentsätze, wie Tabelle XI (s.S. 36) zeigt. Die Quote maligne entarteter kalter Knoten variiert zwischen 1,3 % (Kambal, 35) und 37 % (Horst, 31). Die Angaben differieren aus verschiedenen Gründen. Der Zusammenhang mit geographischen Faktoren spielt eine entscheidende Rolle. Endemische Kropfgebiete zeigen 4,9 % bis 20 % Malignität; Nichtendemiegebiete von 1,3 % bis 9,5 %. Nach Fridrich (17) ist die Struma maligna in Endemiegebieten 5 mal häufiger als im Nichtendemiegebiet. ferner ist der Auswahl des Patientengutes ein großer Teil der Differenzen zuzuschreiben, da nicht immer alle Patienten mit klinisch sicherem Malignom szintigraphisch untersucht werden; diese Tatsache bewirkt eine zu niedere Angabe der reellen Malignomrate. Andererseits sind Fuchsig und Höfer (19) der Auffassung, daß der prozentuale Anteil bösartiger Strumen zu hoch angesetzt wird, weil die Untersucher nur auf das szintigraphisch untersuchte, nicht aber auf das tatsächlich operierte Patientengut Bezug nehmen. Einer Unterscheidung zwischen multinodöser und solitärer Knotenstruma ist anscheinend keine große Bedeutung zuzumessen, wie Tabelle XI zeigt; dieser Ansicht sind auch Pörtener und Ungeheuer (58). So erweist sich auch oft eine klinisch solitäre Knotenstruma nach histologischer Nachprüfung als multinodös (Kambal, 35). Auch fanden Spiessens (71) und Pörtener (58) im Gegensatz zur älteren Literatur (23, 75) einen bedeutenden Anteil von Entartungen bei Strumen mit multiplen nichtspeichernden Knoten. In unserem Patientengut fanden sich viermal zwei kalte Knoten und je einmal sogar vier und fünf kalte Knoten in einer malignen Struma. Deshalb halten wir eine genaue Untersuchung auch der multinodösen Struma für notwendig.

Tabelle XI: Malignomrate kalter Knoten im Vergleich mit anderen Autoren.

Autoren	Solitäre kalte Knoten n	Malignität in %
Kendall (36)	91	20,9 % endemisch
Koutras (41)	408	13 % "
Galvan (20)	671	4,9 % "
Kambal (35)	76	1,3 % nicht end.
Perlmutter (55)	99	23 % keine Angaben
Einhorn (13)	171	30 % "
Kalte Bezirke solitär und in multinodulären Knotenstrumen. n		
Kirstaedter (39)	1204	4,6 % nicht end.
Schacht (60)	176	5,7 % "
Börner (5)	169	9,5 % "
Zukschwert (76)	219	21 % "
Spiessens (71)	118	21 % keine Angaben
Attie (2)	63	24 % "
Groesbeck (23)	140	14,2 % "
Pörtener (58)	159	15,7 % "
Horst (31)	101	37 % "
Meadows (47)	67	24 % "
Eigene Ergebnisse	427	9,4 % endemisch.

2.) Die Altersverteilung des Schilddrüsenkarzinoms.

Die Malignomrate kalter Knoten in Abhängigkeit vom Alter der Patienten läßt nach unseren Untersuchungen erkennen, daß die maligne Schilddrüse bis zum 50. Lebensjahr hin selten ist, dann aber stetig zunimmt und schließlich im 9. Dezennium einen Prozentsatz von 45,5 % ausmacht. Wie Tabelle XII zeigt, läßt sich auch hier weitgehende Übereinstimmung mit der Literatur feststellen (5, 41, 58, 60, 71). Die Ergebnisse von Horst (31) weichen von den übrigen Resultaten ab; nach seinem Material erwiesen sich bei den unter 35 - Jährigen 45 % der kalten Knoten als maligne, dagegen war der Prozentsatz bei den über 35 - Jährigen nur 28 %. Auch Fuchsig und Höfer (19) fanden 5 von 13 Malignomen bei Patienten unter 25 Jahren.

Tabelle XII: Altersverteilung des Schilddrüsenkarzinoms.

Autor	Malignome n	Maximum der Malignität	
		unter 35 J.	über 60 J.
Börner (5)	34		+
Fuchsig (19)	13	+	
Horst (31)	37	+	
Koutras (41)	53		+
Pörtener (58)	25		+
Schacht (60)	33		+
Spirssens (71)	19		+
Eigene Ergebnisse	40		+

3.) Treffsicherheit der Zytodiagnostik.

Der Vergleich zwischen histologischer und zytologischer Beurteilung ergibt: 37 von 40 histologisch oder klinisch bestätigten malignen Schilddrüsen wurden zytologisch als bösartig erkannt, was einem Prozentsatz von 92,5 % entspricht; nur in drei Fällen war das Ergebnis falsch negativ.

Vier von 135 histologisch nachgewiesenen benignen Strumen wurden zytologisch als tumorverdächtig (Gruppe IV), bzw. als tumorpositiv (in einem Fall) eingeordnet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anderer Autoren (13, 44, 20, 38, 71, 74) gibt Tabelle XIII.

Tabelle XIII:

		<u>Treffsicherheit der Cytodiagnostik</u>						
		Punktionen	Histologie	falsch positiv			Malignom	falsch negativ
		n	n	Zellgruppe			n	n
				IV	V	IV+V		
Einhorn	1962	449	177	3,3%	0%	-	52	4 (7,7%)
Lopes Cardozo	1964	243	-	-	-	-	36	0 (0%)
Galvan	1970	671	227	-	-	5,2%	33	3 (9,1%)
Kirstaedter	1970	1376	213	6,6%	1%	-	31	5 (16,1%)
Spiessens	1971	83	19	-	-	31,6%	15	6 (40%)
Ziegler	1972	365	110	7,3%	0%	-	15	10 (60%)
eigene Ergebnisse	1972	511	173	2,3%	0,6%	-	40	3 (7,5%)

a.) Falsch negative Ergebnisse.

Hinsichtlich falsch negativer Ergebnisse zeigt sich im Höchstfall eine 60 % betragende Quote, die aus der Ergebnisreihe der anderen Autoren herausfällt (74) und die im Durchschnitt 10 % beträgt. Ursachen der falsch negativen Diagnosen sind in erster Linie hochdifferenzierte Carcinome; dies berichtet auch Galvan (20). Fehlen eindeutige Malignitätskriterien am Zellkern, lassen sich diese Tumoren nur schwer von gutartigen Adenomen unterscheiden; allerdings ist auch die histologische Beurteilung problematisch, von Fehldiagnosen wird in der Literatur berichtet (20, 44). Dies wiederum nimmt Lopez Cardozo (44) zum Anlaß, die zytologische Diagnose über die histologische zu stellen. Zweite Ursache falsch negativer Ergebnisse ist eine fehlerhafte Materialentnahme. Carcinome, die weder durch Palpation noch durch Szintigraphie nachweisbar sind, lassen sich durch die Punktion nur selten erfassen. Ein weiterer Grund der Fehlbeurteilung ist mangelnde zytologische Erfahrung.

b.) Falsch positive Ergebnisse.

Die falsch positiven Ergebnisse sind in maligne (Gruppe V) und in noch nicht mit Sicherheit maligne Zellen (Gruppe IV) aufgeteilt. Bei zwei Autoren lag keine solche Aufteilung vor (20, 71). Die übrigen Verfasser (13, 44, 38, 74) fanden bei der Gruppe V in unter 1 % der Fälle falsch positive Ergebnisse; dies deckt sich mit unseren Erfahrungen. Bei der zytologischen Gruppe IV lag die Rate falsch positiver Ergebnisse zwischen 0 % (44) und 7,3 % (74). Ursachen falsch positiver Befunde sind die degenerativen und proliferativen Veränderungen innerhalb einer Knotenstruma, die mitunter nur schwer morphologisch beurteilbar sind.

4.) Schwierigkeiten der Punktionszytologie.

Lopez Cardozo (45) führt die Schwierigkeiten der Punktionszytologie auf folgende Gründe zurück.

- a.) Falsche Indikation.
- b.) Falsch gewählte Punktionsstelle.
- c.) Fehlerhafte Technik mit unzureichendem oder nicht repräsentativem Material.
- d.) Unzureichende klinische Information mit falscher oder unklarer Fragestellung.
- e.) Schwer beurteilbare Präparate.

5.) Zytologische Tumordifferenzierung.

Nur vereinzelt finden sich Ergebnisse über eine genaue zytologische Differenzierung des Tumortyps in der Literatur. Bei der Zellgruppe V erreichten wir in 82 % eine differenzierte Aussage, die auch histologisch bestätigt werden konnte. Bei Sarkomen jedoch scheint die Artdifferenzierung problematisch zu sein. Lopez Cardozo (43) hat bei 35 zytologisch als maligne eingestuften Schilddrüsenpunktaten auch die richtige histologische Differenzierung erkannt.

III.) Indikation zur Schilddrüsenfeinnadelpunktion.

Entzündungen und Funktionsstörungen der Thyreoidea lassen sich durch blutchemische Tests zuverlässig diagnostizieren, jedoch klärt weder die Schilddrüsenzintigraphie noch eine andere klinische Untersuchungs- oder Labor-methode die Frage, welcher Prozeß einem kalten Knoten zugrunde liegt. Der szintigraphisch nicht speichernde Bezirk ist malignitätsverdächtig; Angaben hierüber schwanken in der Literatur zwischen 5 % und 58 % (5). Demgegenüber ist der Prozentsatz von Malignomen bei heißen und warmen Knoten gering, wie Tabelle XIV zeigt.

Tabelle XIV: Malignomrate heißer und warmer Knoten.

Autor	Malignomrate in %		
	Heiße Knoten	Warme Knoten	Kalte Knoten
Groesbeck (23)	0 %	3,6 %	14,2 %
Horst (31)	0 %	2 %	37 %
Pörtener (58)	0 %	2,9 %	16,9 %
Zukschwert (76)	0 %	1,4 %	21 %
Eigene Ergebnisse	0 %	0 %	9,4 %

Da im Strumaendemiegebiet, wo nach Galvan in 60 % der Knotenstrumen kalte Knoten zu erwarten sind (20), nicht jeder nichtspeichernde Bezirk zu operieren ist, hat die morphologische Abklärung durch die Zytodiagnostik besonderen Wert. Die Selektion des Krankengutes kann durch die Feinnadelpunktion erfolgen, um eine eventuelle maligne Entartung nicht zu übersehen. Die Punktion ist schnell

und ohne Schwierigkeiten ambulant durchzuführen; Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Die histologische Aufklärung jedes kalten Knotens fordern Gibbs (22), Groesbeck (23), Horst (31), Kendall (36), Pörtner (59) und Zukschwert (76); andererseits wird oft von einer generellen Entfernung aller Strumen gerade in der Jugend gewarnt, da die vermehrte TSH - Ausschüttung möglicherweise einer malignen Entartung Vorschub leistet (5). So geht nach Pabst (52) in 73 % der malignen Struma eine ein- bis viermalige Resektion voraus. Nach Huber und Riccabona (33) beträgt die Komplikationsrate bei Erstoperationen 15,5 % und nimmt bei Rezidivstrumen bis auf 41,7 % zu. Mit Hilfe der Punktion kann die Indikation zur Operation gezielt gestellt werden, oder im Falle eines Carcinoms die systematische Therapie zu einem frühen Zeitpunkt eingeleitet werden. Indiziert ist die Feinnadelpunktion bei jedem szintigraphisch kalten Knoten, unabhängig davon, ob klinischer Malignitätsverdacht besteht oder nicht. Ferner können bei allen Entzündungskrankheiten operative Eingriffe vermieden werden, ebenso bei Zysten. In Zweifelsfällen gibt eine periodische Kontrolle über eventuelle Veränderungen Aufschluß.

IV.) Zytologischer Nachweis von Schilddrüsenkarzinommetastasen durch die Punktion.

Die Punktion kann auch durch den Nachweis von Metastasen indirekt die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms erbringen. Hierbei ergänzt die Zytodiagnostik die Ganzkörperszintigraphie, die sich auf Radiojod speicherndes Gewebe beschränken muß. Dystopes Schilddrüsengewebe ist gleichbedeutend mit der Diagnose Struma maligna, auch wenn sich zytologisch keine eindeutigen Malignitätskriterien feststellen lassen. Hierzu ein Fallbericht:

Fallbericht: N.L. 77 Jahre alt, wurde wegen eines seit 3 Jahren bestehenden, faustgroßen Tumors an der unteren Thoraxapertur stationär aufgenommen. Bei der zytologischen Untersuchung der Schilddrüse ergab sich ein follikuläres Carcinom, das auch histologisch bestätigt werden konnte. Die Punktion des Tumors an der Thoraxwand erwies sich als Metastase des Thyreoideacarcinoms.

Die Zytodiagnostik ist durchaus in der Lage, einen detaillierten Befund zu erheben und eine zweifelhafte klinische Diagnose abzusichern.

V.) Nachteil der Feinnadelpunktion.

Die Möglichkeit der Tumorzellverschleppung, wie sie Crile (8, 10) beschrieben hat, ist denkbar; bis heute wurden in der Literatur jedoch nur sehr wenige solcher Fälle beschrieben. Bei der Feinnadelpunktion ist das Risiko geringer als bei der Entnahme von Gewebsproben mit der Silverman - Vils Nadel, da das Material unter Sog aus dem Tumor entfernt wird und die übrigen Zellen in der Nähe des Tumorgewebes abgestreift werden. Das Risiko der Dissemination ist bei der Probeexcision und der Operation selbst, wesentlich größer.

VI.) Schlußfolgerungen.

1.) Der Anwendungsbereich der Schilddrüsenfeinnadelpunktion beschränkt sich auf die morphologische Abklärung szintigraphisch kalter Knoten. Die Funktionsstörungen der Schilddrüse lassen sich auf Grund der blutchemischen Untersuchungen sicher diagnostizieren; der morphologische Befund ist hierbei für die Diagnostik von untergeordneter Bedeutung, lediglich bei gleichzeitigem Tumorverdacht ist die Aspirationspunktion angezeigt.

2.) Die Zytodiagnostik erlaubt in hohem Prozentsatz die differentialdiagnostische Abklärung des kalten Knotens und den Nachweis von Zysten, Entzündungen, regressiven Veränderungen und Malignomen. Bei der Tumordiagnostik kommen falsch positive und falsch negative Ergebnisse vor; sie liegen in Übereinstimmung mit der Mehrzahl anderer Untersuchungsreihen unter 10 %.

Auf Grund unserer Ergebnisse halten wir bei jedem kalten Knoten mit klinischer Symptomatik, d.h. bei Größenzunahme die Operationsindikation für gegeben, auch wenn das zytologische Ergebnis negativ ist. Dagegen ist bei klinisch stummen kalten Knoten mit unauffälliger Zytologie eine abwartende Haltung unter klinischer Kontrolle gerechtfertigt. Gegebenenfalls kann in diesen Fällen die Punktion in größeren Zeitabständen wiederholt werden. Ein vorbestehender positiver zytologischer Befund ist für den Pathologen Veranlassung, im Resektionspräparat gezielt mit Serieschnitten nach der entsprechenden Veränderung zu suchen.

F.) Zusammenfassung.

Vom Oktober 1969 bis September 1972 wurden 591 Schilddrüsenpunktionen an 511 Patienten durchgeführt.

- 1.) Bei 427 Patienten mit kalten Knoten fanden sich in 90,6 % benigne Veränderungen (Zysten 24,3 %, Thyreoiditis 4,9 % und knotige Kolloidstruma 61,4 %); in 40 Fällen handelte es sich um ein Malignom (9,4 %).
- 2.) 37 der 40 Schilddrüsentumoren wurden zytologisch erkannt; das Resultat war in 3 Fällen falsch negativ und fünfmal falsch positiv. Ursachen falsch negativer Ergebnisse sind hochdifferenzierte Carcinome, fehlerhafte Materialentnahme und mangelnde zytologische Erfahrung; Ursache falsch positiver Resultate sind degenerative und proliferative Veränderungen innerhalb einer Kolloidstruma. Von 21 operierten Tumoren konnten 17 auch in der Differenzierung der Geschwulst zytologisch richtig beurteilt werden.
- 3.) Charakteristische Zellveränderungen ergaben sich in 5 von 36 Hyperthyreosefällen; nur 45 % der toxischen Adenome wurden zytologisch erkannt. Der morphologische Befund ist bei der Schilddrüsenüberfunktion von untergeordneter Bedeutung in Anbetracht der Möglichkeiten der modernen Funktionsdiagnostik.
- 4.) Hauptindikation für die Zytodiagnostik ist die morphologische Abklärung szintigraphisch kalter Knoten; sie setzt die intern - radiologische Schilddrüsendiagnostik, besonders die Szintigraphie voraus. Zusätzlich können Metastasen eines Schilddrüsenmalignoms erfaßt werden.

- 5.) Die hohe Treffsicherheit bei Schilddrüsenentartungen, das minimale Risiko und die Möglichkeit der ambulanten Durchführung lassen die Methode zur Routineuntersuchung bei kalten Knoten für geeignet erscheinen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Alnor, P. C., R. Wanke:
Die Probeentnahme von Gewebe.
In: Bartelsheimer, H., H. J. Maurer: Diagnostik der
Geschwulstkrankheiten.
Stuttgart: Thieme 1962, 137.
- (2) Attie, J. N.:
The use of radioactive iodine in the evaluation of
thyroid nodules.
Surgery 47 (1960), 611
- (3) Ball, F., L. Diethelm:
Zur Bewertung von Speicherausfällen im Schild-
drüsenszintigramm.
Nuclearmedizin 2 (1965), 397
- (4) Boehme, E. J., P. Winship, S. Lindsay, G. Kypridakis
An evaluation of needle biopsy of the thyroid gland.
Surg. Gynec. Obstetr. 119 (1964), 831
- (5) Börner, W., M. Lautsch, E. Moll, W. Romen:
Die diagnostische Bedeutung des kalten Knotens im
Schilddrüsenszintigramm.
Med. Welt 17 (1965), 892
- (6) Bokelmann, D., D. Dörr, F. Lindner, B. Oellers,
H. D. Röher, H. Rudolph, F. A. Trumm:
Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 666
- (7) Bonneau, H. D. Sommer, G. de The:
Etude critique de la Cytologie tumorale par
ponction a l'aiguille fine.
Press. Med. 68 (1960), 909
- (8) Crile, G.:
Is biopsy safe?
Amer. Surg. 21 (1955), 733
- (9) Crile, G., A. L. Vickery:
Special uses of the Silverman biopsy needle in
office practice and at operation.
Amer. J. Surg. 83 (1952), 83

- (10) Crile, G.:
The danger of surgical dissemination of papillary carcinoma of the thyroid.
Surg. Gynec. Obstetr. 102 (1956), 16
- (11) Doering, P.:
Die radiologische Darstellung der gesunden und kranken Schilddrüse nach Gabe von Radiojod.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 66 (1960), 90
- (12) Doering, P., B.Lorenz:
Moderne Diagnostik mit Hilfe der Szintigraphie.
Nuclearmedizin Sonderh. 2 (1966)
- (13) Einhorn, J., S. Franzen:
Thin - needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease.
Acta radiol. (Stockholm) 58 (1962), 321
- (14) Frahm, H., V. Smejkal, P. Schumacher:
Grundlagen der Schilddrüsenzytologie.
Med. Welt 22 (1971), 746
- (15) Frazell, E. L., J. R. F. W. Foote:
Papillary cancer of the thyroid.
Cancer 11 (1958), 895
- (16) Freyschmidt, P.:
Erkennung und Behandlung von Störungen der Schilddrüse in der Praxis.
Hippokrates 37 (1966), 133
- (17) Fridrich, R.:
Besondere Gesichtspunkte bei der Diagnose und Therapie der Struma maligna.
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966), 995
- (18) Fuchsig, P., K. Keminger:
Das Schilddrüsenadenom im Endemiegebiet.
Bruns Beitr. Klin. Chir. 214 (1967), 32
- (19) Fuchsig, P., R. Höfer:
Gezielte Schilddrüsenchirurgie aufgrund der Isotopenuntersuchung.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 301 (1962), 496

- (20) Galvan, G.:
Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik kalter
Strumaknoten im Endemirgebiet.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 1631
- (21) Galvan, G.:
Zur Diagnostik der kranken Schilddrüse.
Ther. d. Gegenw. 109 (1970), 191
- (22) Gibbs, J. C., E. J. Halligan, P. C. Grieco,
J. E. McKeown:
Scintiscanning in the thyroid nodule.
Arch. Surg. 90 (1965), 323
- (23) Groesbeck, H. P.:
Evaluation of the routine scintiscanning of
thyroid nodules.
Cancer N. Y. 12 (1959), 1
- (24) Hauptmann, E.:
Schilddrüsen - Aspirationszytologie.
Vortr. 1. Fortbildungstag. Klin. Zytol.,
München 9. - 14. 10. 1972.
- (25) Hauptmann, E., I. Crepinko, Z. Skrabalo:
Zytodiagnostik verschiedener funktioneller Zu-
stände der Schilddrüse.
Vortr. Schweiz. Dtsch. Österr. Tagg. Zytol.
27. - 29. 3. 1969, Sils - Maria, Schweiz
- (26) Hawk, W.A., G. Crile, J.B. Hazard, D. L. Barrett:
Needle biopsy of the thyroid gland.
Surg. Gynec. Obstetr. 122 (1966), 1053
- (27) Heinze, H. G.:
Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktions-
diagnostik im bayrischen Jodmangelgebiet.
Fortschr. Röntgenstr. 108 (1968), 596
- (28) Heinze, H. G., H. W. Pabst:
Malignome der Schilddrüse. Problematik - Diagnose -
Therapie.
Münch. Med. Wschr. 112 (1970), 1471

- (29) Herrmann, E.:
Bedeutung fortgesetzter Thiouracilmedikation für
die Proliferation des Schilddrüsengewebes.
Schweiz. Med. Wschr. 81 (1951), 1097
- (30) Hoffmann, G., P. Pfannenstiel:
Die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen mit
Radiojod.
Hippokrates 39 (1968), 289
- (31) Horst, W., I. Petersen, H. J. Tepe, L. Zukschwert:
Ergebnisse der szintigraphischen Diagnostik von
Schilddrüsenerkrankungen bei 176 operativ kontrol-
lierten Fällen.
Strahlentherapie Sonderb. 43 (1959), 325
- (32) Horster, F. A.:
Präoperative Schilddrüsendiagnostik.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 715
- (33) Huber, P., G. Riccabona:
Die Lebensaussichten der malignen Struma.
Wien. Med. Wschr. 119 (1969), 143
- (34) Ilinskaia, O. V.:
(Puncture biopsy of the thyroid gland in nodu-
lar goiter.)
Klin. Khir. (Kiev) 2 (1969), 13
- (35) Kambal, A.:
Carcinoma in solitary thyroid nodules.
Brit. J. Surg. 56 (1969), 434
- (36) Kendall, L. W., R. E. Condon:
Prediction of malignancy in solitary thyroid
nodules.
Lancet 1 (1969), 1071
- (37) Kessler, F., P. Schulte, H. Wuttke:
Die Schilddrüsendiagnostik in heutiger Sicht.
Schweiz. Rundschau Med. 60 (1971), 1499
- (38) Kirstaedter, H.-J., W. Engel, C. Gehrman:
Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970), 492

- (39) Airstaedter, H.-J., W. Engel:
Ergebnisse eines klinischen Untersuchungsprogrammes: Zytologie sog. " kalter Schilddrüsenknoten " .
Vortr. Schweiz. Dtsch. Österr. Tagg. Zytol.
27. - 29 3. 1969, Sils - Maria, Schweiz.
- (40) Klein, E., H.-J. Krüskempner, D. Reinwein,
K. Schwarz, P. C. Scriba:
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 17 (1971), 752
- (41) Koutras, D. A., D. Lividas, J. Stontouris,
G. Messaris, P. K. Statherou:
A study of 408 cold thyroid nodules in a country
with endemic goitre.
Nuclearmedizin 7 (1968), 165
- (42) Lessen, H. van, U. A. van Lessen, H. Bechtelsheimer:
Klinik und Morphologie der Struma maligna.
Bruns Beitr. Klin. Chir. 217 (1969), 108
- (43) Lopez Cardozo, P.:
Die moderne klinische Zytologie in der Krebsdiagnostik.
Jahrb. Ärztl. Fortb. 12 (1964), 161
- (44) Lopez Cardozo, P.:
Die Zytodiagnostik des Thyreoideakarzinoms.
In: Berichte 1. Tagg. dtsch. Ges. angew. Zytol.
Müller, München 1964, 299
- (45) Lopez Cardozo, P.:
Schwierigkeiten zytologischer Differentialdiagnostik in der Erguß- und Funktionszytologie.
Vortr. 1. Fortbildungstagg. klin. Zytol.
München 9. - 14. 10. 1972
- (46) Marine, D., W.W. Williams.:
The relation of iodine to the structure of the
thyroid gland.
Arch. Intern. Med. 1 (1908), 349

- (47) Meadows, P. M.:
Scintillation scanning in the management of the
clinically single thyroid nodule.
J. Amer. Med. Assoc. 177 (1961), 229
- (48) Mertz, D. P.:
Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen im Kropf-
endemiegebiet.
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 451
- (49) Minder, W. H.:
Der Gahamsche Schilddrüsentumor (sklerosierendes
Mikrokarzinom der Struma basedowiana) und seine
Beziehung zur thyreostatischen Therapie.
Schweiz. Med. Wschr. 82 (1952), 293
- (50) Müller, W.A.,
Nadelbiopsie der Schilddrüse.
Schweiz. Med. Wschr. 97 (1967), 1294
- (51) Myren, J., E. Sivertsen:
Thinneedle biopsy of thyroid gland in the dia-
gnosis of thyreotoxicosis.
Acta Endocr. (Kbh.) 39 (1962), 431
- (52) Pabst, H. W., C. Strohm, J. Numberger, S. Schendel:
Clinical aspects and therapy of malignant
thyroid tumors.
Ther. Umsch. 18 (1961), 144
- (53) Papageorgiou, A.:
Die Lymphknoten und Tumorpunktion als diagnosti-
sche Such- und Ergänzungsmethode.
Med. Klin. 55 (1960), 1754
- (54) Payne, R. L., A. R. Crone, J. G. Price:
Thiouracil and Carcinoma of the thyroid.
Surgery 22 (1947) 496
- (55) Perlmutter, M., S. L. Slater:
Which nodular goiter should be removed?
New Engl. J. Med. 65 (1956), 255

- (56) Persson, P. S.:
Cytodiagnosis of thyreoiditis.
Acta Med. Scand. Suppl. 483 (1967), 7
- (57) Variationen des Normalzellgenaltes der Schilddrüse und deren Veränderungen bei Über- und Unterfunktion, sowie bei Entzündungen.
Vortr. Schweiz. Dtsch. Österr. Tagg. Zytol.
27. - 29. 3. 1969, Sils - Maria, Schweiz.
- (58) Pörtener, J., E. Ungeheuer:
Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz.
Med. Welt 36 (1967), 1302
- (59) Pörtener, J., J. Ungeheuer:
Zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Klin. 62 (1967), 481
- (60) Schacht, U., U. Mannfeld:
Über szintigraphisch kalte Knoten und die maligne Struma.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 1521
- (61) Schauer, A., E. Kunze, B. Matzner:
Pseudokarzinomatöse Schilddrüsenveränderungen nach thyreostatischer Therapie.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 56. Tagg. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1972, 369
- (62) Schleusener, H., R. Schultz, H. Grunze:
Die Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten.
Med. Klin. 60 (1965), 709
- (63) Schmidt, H. J., N. Hennig, S. Witte.
Über die Zytologie der Schilddrüse.
Ärztl. Lab. 8 (1962), 61
- (64) Schulte, P.:
Die Beurteilung diagnostischer Maßnahmen bei Schilddrüsenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 2487

- (65) Schwarz, K., P. Scriba:
Endokrinologie für die Praxis.
J. F. Lehmanns Verlag, München 1969
- (66) Silverman, I.:
New biopsy needle.
Amer. J. Surg. 40 (1938), 677
- (67) Skrabalo, Z., I. Crepinko, N. Dimitrov, E. Hauptmann:
Die Anwendung von zytomorphologischen und zytochemischen Methoden in der Diagnostik der Struma.
In: Klein, E.: 13. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Springer (Berlin, Heidelberg, New York) 1967
- (68) Smejkal, V., H. Drögemüller:
Technik und Ergebnisse der Aspirationspunktion der Schilddrüse.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74 (1968), 1209
- (69) Söderström, N.:
Fine needle aspiration biopsy.
Almqvist & Wiksell, Stockholm 1966
- (70) Söderström, N.:
Puncture of goiters for aspiration biopsy.
Acta Med. Scand. 144 (1952), 237
- (71) Spiessens, H., H. Bruggemann, M. de Roo, O. Steeno:
Significance of a cold mass in the thyroid.
J. Belge Radiol. 54 (1971), 493
- (72) Temka, T.:
Le thyroidogramme.
Sang. 19 (1948), 336
- (73) Walther, D., G. Schwarz:
Die Stellung der Zytologie in der Schilddrüsendiagnostik.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970), 495

- (74) Ziegler, H., K. H. Leitz, Z. Atay, U. Zeidler:
Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen
Schilddrüsenpunktion.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum
1972, 195
- (75) Zukschwerdt, L., V. Bay:
Die gezielte Operationstechnik im Nichtendemie-
gebiet.
Wien. Med. Wschr. 113 (1963), 823
- (76) Zukschwerdt, L., V. Bay, H. D. Franke, R. Montz,
C. Schneider:
Die maligne Struma.
Chirurg 39 (1968), 163

Danksagung.

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. Dr. h.c. R. Zenker, Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München, für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik, ebenso wie Herrn Professor Dr. M. Eder, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität München, der mir die zytologischen und histologischen Befunde zur Verfügung stellte. Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. H. Pichlmaier, der mir das Thema der Arbeit überließ, sowie Herrn Dr. Th. Junginger, der durch stete Anregungen und Kritiken regen Anteil an ihrem Fortgang nahm und Frau Dr. H. Finsterer, die das Biopsiematerial befundete und deren zytologische Kenntnisse das Gelingen der Arbeit erst ermöglichten. Für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung danke ich Fräulein G. Reimold und Fräulein S. Schröder - Etzdorf.

Lebenslauf.

Am 10. Dezember 1949 wurde ich, Reinhard Friedrich Hochleitner, als Sohn der Eheleute Karl und Ruth Hochleitner, geborene Hiemeyer, in Nürnberg geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1955 bis 1959 in Nürnberg; anschließend trat ich in das Humanistische Melanchthon - Gymnasium in Nürnberg ein, wo ich im Juni 1968 mit der Reifeprüfung abschloß.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Medizinstudium an der Julius - Maximilians - Universität Würzburg. Im Oktober 1969 absolvierte ich das Vorphysikum, im März 1971 das Physikum in Würzburg.

Seit dem Sommersemester 1971 setzte ich das Studium an der Ludwigs - Maximilians - Universität München fort. Vorliegende Dissertation über " Die Zytodiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen " begann ich im November 1971.

Die Ärztliche Prüfung habe ich am 19. Juni 1974 bestanden.

